

List do redakcji

Robert M. Proczka

II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej, II Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Z wielkim zainteresowaniem przeczytałem artykuł *Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego i jego receptory w ścianie żyłaków kończyn* (R. Kowalewski i wsp.), opublikowany w bieżącym numerze *Acta Angiologica*. Muszę przyznać, że interesując się angiogenezą, zawsze widziałem ten problem w kontekście choroby niedokrwiennej serca i niedokrwienia obwodowego. Nie dostrzegałem natomiast kwestii niedokrwienia tkankowego w żyłakach kończyn dolnych i zakrzepowym zapaleniu żył. Z tym większą ciekawością przeczytałem poświęcony tej tematyce artykuł.

Pod dyskusję chciałbym poddać jednak wnioski wyciągnięte przez autorów. Autorzy artykułu stwierdzają, że „zwiększonej zawartości VEGF-A w ścianie żyłaków można przypisać ważną rolę w patogenezie choroby, ponieważ czynnik ten charakteryzuje się wielokierunkową aktywnością biologiczną (...)”.

W piśmiennictwie rzeczywiście pojawiają się publikacje dowodzące, że naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) bierze udział w patomechanizmie powstawania żyłaków [1–3]. Warto się jednak zastanowić, czy stymulowana przez tę cytokinę angiogeneza nie jest częścią mechanizmów naprawczych w uszkodzonej i wtórnie niedokrwionej ścianie naczynia żylnego. Podobnie jak dochodzi do gojenia i powstania tkanki bliznowatej w przypadku uszkodzonych tkanek, tak i tu organizm usiłuje naprawić uszkodzoną ścianę żyły.

W przeprowadzonych badaniach autorzy stwierdzają podwyższoną ekspresję VEGFR-2 mRNA w ścianie żyłakowato zmienionych naczyń. Poziom receptorów w ścianie naczynia żylnego wydaje się być dość dobrym wskaźnikiem potwierdzającym aktywność angiogenną w tej ścianie, choć nie wolno zapomnieć, że odpowiedź angiogenna również zależy od rozpuszczalnych form receptorów, które mogą wręcz prowadzić do zatrzymania tego procesu [4, 5]. Aby jednak jednoznacznie wnioskować, że podwyższona ekspresja tego receptora dowodzi jego roli w patogenezie żyłaków, należałoby stwierdzić jego wzmożoną ekspresję u pacjentów jeszcze zdrowych, u których żyłaki dopiero będą powstawać, np. u chorych, u których żyłaki występują rodzinnie.

W przedstawionej pracy autorzy wskazują również na wysoki poziom ekspresji VEGF-A mRNA w ścianie naczynia żylnego. Stężenie VEGF w surowicy jest niejednoznaczny wskaźnik zaawansowania procesów angiogennych. Zdecydowanie precyzyjniejsza jest ocena ekspresji VEGF-A mRNA w ścianie naczynia choć i ta metoda nie jest doskonała, gdyż wydzielany przez makrofagi i inne komórki jednojądrowe VEGF przenika do przestrzeni międzykomórkowych, a następnie poprzez układ limfatyczny może niejako wracać do krwioobiegu [5, 6]. Nic nie stoi na przeszkodzie, aby ponownie łączył się z receptorami na komórkach śródbłonna i wywierał działanie proangiogenne pod warunkiem, że nie zostanie związany z rozpuszczalnymi formami receptorów, pozostając niejako uwięzionym białkiem. W tym miejscu nie wolno zapomnieć, że przecież VEGF ma silne działanie jako czynnik przepuszczalności naczyń (50 tys. razy silniejszy niż histamina) [7]. Obrzęk towarzyszący chorobie żyłakowej jest prawdopodobnie związany z działaniem VEGF.

Autorzy zauważyli również, że u pacjentów z żyłakami i zakrzepicą występuje jednakowo podwyższony poziom ekspresji receptora typu drugiego w stosunku do pacjentów zdrowych. Może to potwierdzać charakter naprawczy zachodzących procesów.

Wniosek mówiący o przeciwwskazaniach do wykorzystania żyłakowato zmienionych żył w przeszczepach naczyniowych jest oczywiście słuszny. Przeszczepienie uszkodzonej, niepełnowartościowej żyły oczywiście łączy się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju dysplazji włóknisto-mięśniowej, ale rozwijająca się dysplazja jest mechanizmem naprawczym, jak gdyby tworzącą się blizną w ścianie uszkodzonego naczynia. Procesy angiogenezy odgrywają istotną rolę w tym procesie, tak samo jak w procesie gojenia ran i można je uznać jako „działanie niepożądane”

Niezadowolające wyniki prób klinicznych poświęconych leczeniu niedokrwienia obwodowego drogą stymulacji angiogenezy pokazują, że wiedza na temat angiogenezy jest niepełna [8]. Pacjenci z objawami niedokrwienia obwodowego nie są bowiem grupą jednorodną, a u podstawy objawów niedokrwienia leżą róż-

ne przyczyny patofizjologiczne. Co więcej, zaburzenia w powstawaniu naczyń krążenia obocznego nie są, jak dotąd myślano, spowodowane jedynie zaburzeniami ilościowymi w zakresie naczyniowych czynników wzrostowych, ale mogą być następstwem nieprawidłowej budowy cytokin proangiogennych lub zaburzeń receptorowych [9]. Coraz częściej zwraca się również uwagę na blokującą rolę rozpuszczalnych form receptorów krążących we krwi [4, 5, 7, 10].

Myślę, że rola cytokin proangiogennych i angiogenezy w patofizjologii rozwoju żylaków i zakrzepicy jest dzisiaj jeszcze nieznana. Przyczyny tej patologii prawdopodobnie są złożone. Angiogeneza niewątpliwie pojawia się jako jeden z procesów przebiegających w tej chorobie. Ale na uznanie tego procesu jako sprawcy zamieszania jest w moim za wcześnie. Potrzebne są dalsze badania!

Pomimo moich uwag i przemyśleń doceniam dużą wartość przeczytanej pracy. Mam nadzieję, że da ona impuls do dalszych badań nad tym problemem.

Piśmiennictwo

1. Hollingsworth SJ, Powell G, Barker SG, Cooper DG (2004) Primary varicose veins: altered transcription of VEGF and its receptors (KDR, flt-1, soluble flt-1) with sapheno-femoral junction incompetence. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 27: 259–268.
2. Simovart HE, Aunapuu M, Lieberg J, Roosaar P, Arend A (2010) Age-related changes in apoptosis and expressions of intercellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor receptor type 2 in the wall of varicose veins. *Int Angiol*, 29: 507–513.
3. Herouy Y, Kreis S, Mueller T et al (2009) Inhibition of angiogenesis in lipodermatosclerosis: implication for venous ulcer formation. *Int J Mol Med*, 24: 645–651.
4. Wu FTH, Stefanini MO, Mac Gabhann F, Popel AS (2009) A compartment model of VEGF distribution in humans in the presence of soluble VEGF receptor-1 acting as a ligand trap. *PLoS ONE*, 4: e51008.
5. Galkina E, Ley K (2009) Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*, 27: 165–197.
6. Proczka RM, Białek P, Łebkowski Ł et al (2008) Vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) and VEGF-A in moderate limb ischemia and critical limb ischemia. *Int J Mol Med*, 22 (suppl): S79.
7. Proczka R (2004) Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu VEGF w niedokrwieniu kończyn. Praca Doktorska. II WL, Warszawski Uniwersytet Medyczny.
8. Congress of American Heart Association (2010). Chicago, November.
9. Jaguś P, Proczka R, Joanna Chorostowska-Wynimko et al (2009) Differential regulation of endothelial cells proliferative and proangiogenic activity by sera from patients with lower limb ischemia. *Central Eur J Immunol*, 34: 239–242.
10. Bussolati B, Dunk C, Grohman M, Kontos CD, Mason J, Ahmed A (2001) VEGFR-1 modulates VEGF-mediated angiogenesis via nitric oxide. *Am J Pathol*, 159: 993–1008.

Address for correspondence:

Robert M. Proczka

II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej
II Wydział Lekarski WUM

ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa

tel./fax: (+48 22) 841 15 92, (+48 22) 318 63 91

e-mail: ramjup@poczta.onet.pl